

## VIZSGÁLATOK AZ IZO-KINOLIN-SORBAN

### Adatok az 1-ciáno-1,2,3,4-tetrahidro- és a kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sók Grignard-reakcióhoz

Írta: KOCZKA KÁROLY és KÓBOR JENŐ

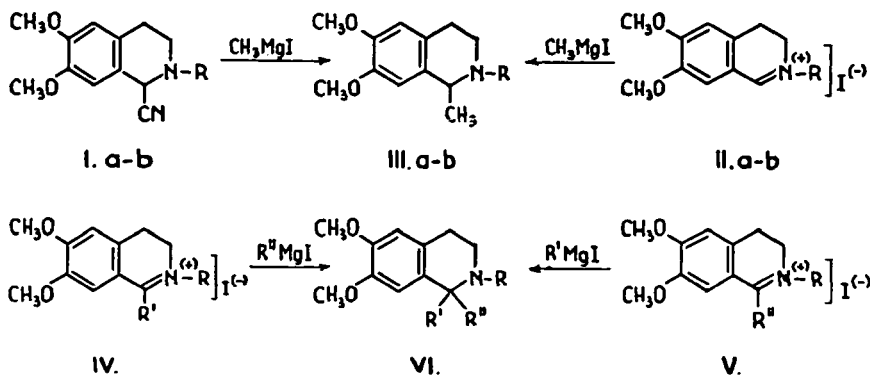
A tetrahidro-izo-kinolin-vázaz vegyületek körében folytatott sztereo-kémiai vizsgálataink során számos a  $C_1$ -en szubsztituált ill. a N-en alkilált származékot állítottunk elő. Ezen anyagok készítésére a dihidrovegyületek szokásos redukciója mellett elvégeztük a pszeudocianidok körében ismert  $C_1$ -cián  $\rightarrow$   $C_1$ -alkil GRIGNARD-kicserélési és a kvaterner dihidro-izo-kinolinium-sók GRIGNARD-addíciós átalakításait [1–3]. A  $=C=N^+=$  kötésen lejártszó GRIGNARD-szintézissel elkészítettünk több a  $C_1$ -en diszubsztituált tetrahidro-izo-kinolin-származékot. Felhasználva a lehetőséget, hogy e geminális diszubsztituált-származékok két úton is megkaphatók, megvizsgáltuk az alkilcsoportok két különböző sorrendben történő beépítésének a szerkezetre és a termelési értékre gyakorolt befolyását.

A fenti vizsgálatokhoz szükséges 3,4-dihidro-izo-kinolin-származékokat BISCHLER—NAPIERALKI-féle szintézis elvét követve készítettük. A megfelelő homo-veratril-amid kloroformos oldatban foszfor-oxid-kloriddal végrehajtott ciklohidratációjával nyert dihidrobázis kvaternerezését alkil-jodidokkal folytattuk különböző közegek alkalmazásával. Az izo-propilezés során a kvaternezéssel párhuzamosan a tercier bázis jóddihidrogén sójának képződése is megfigyelhető. A  $C_1$ -en geminális-diszubsztituált N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin izo-propil-jodid hatására benzolos közegben hidrojodid sót eredményezett. A 3,4-dihidrovegyületek izo-propilezésénél viszont benzol oldószer alkalmazása a kvaternerizálási folyamatnál eredményesebbnek bizonyult.

Mind a kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sók, mind pedig FREUND leírása alapján készített pszeudocianidok [4, 5] GRIGNARD-reakciójánál háromszoros mennyiségű alkil-magnézium-haloid éteres oldatot alkalmaztunk.

E GRIGNARD-reakciók során a várákozásnak megfelelően az N-alkil-tetrahidro-izo-kinolin-pszeudocianidok (I) ciáno  $\rightarrow$  alkil kicserélése és a kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-sóknál (II) a  $C_1$ -en történő alkilezések azonos terméket eredményeztek. E termékek a megfelelő kvaterner dihidrovegyületek katalitikus hidrogénezésével nyert  $C_1$ -en alkilált anyagokkal is azonosnak mutatkoznak (III). Azonosításukat papírkromatográfiával és sóik alakjában végeztük.

R = -CH<sub>3</sub> (a) ; -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (b)

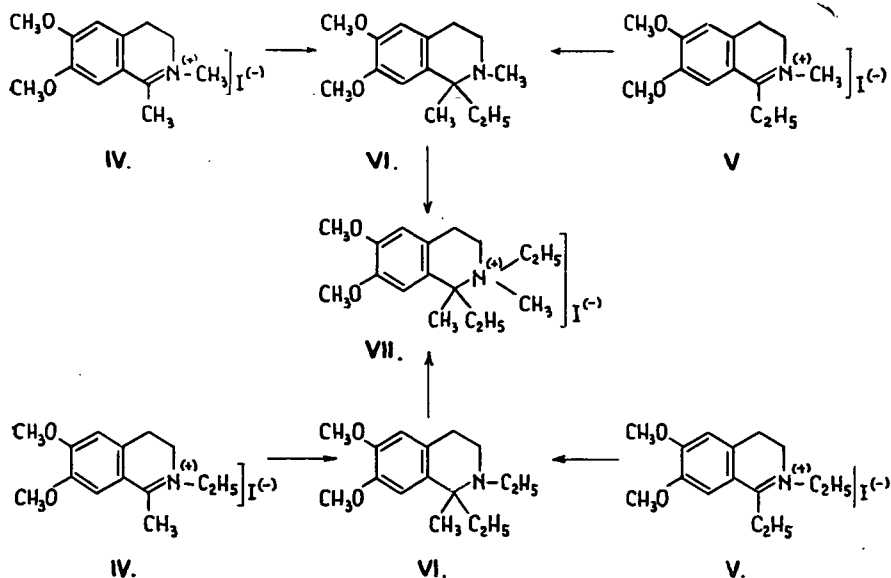


Az alkilcsoportok különböző sorrendben történő beépítésével kapott C<sub>1</sub>-en dialkilált N-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-származékok (VI) ugyancsak egyező tulajdonságokat mutatnak. A termelési értékek azonban függenek a reakció úttól. Mint a táblázat adatai mutatják, jobb termelés a kisebb csoportnak utólagos GRIGNARD-reakcióval történő bevitele révén érhető el. Érdekes tényként említhető meg az 1,1-metil-etil-N-alkil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin kü-

*Grignard-reakcióval készített C<sub>1</sub>-en geminális diszubsztituált  
N-alkil-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinok*

R	R'	R''	o. p.	Term. elm. %
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	64—65° (bázis) 210—212° (HI)	88—98
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	195—196° (etojodid) 64—65° (bázis) 210—212° (HI) 195—196° (etojodid)	78
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	196—198° (HI) 150—152° (pikrát)	88—93
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	196—197° (HI) 149—151° (pikrát)	62—65
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	182—183° (pikrát)	83—85
CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	182—183° (pikrát)	60
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	195—196° (metojodid) (VII)	97
CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	195—196° (metojodid) (VII)	95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	76—77° (bázis)	87—91
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	CH <sub>3</sub> —	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	76—77° (bázis)	58—65

lönböző sorrendben történő kvaternizése. A C<sub>1</sub>-en monoszubsztituált tetrahydro-izo-kinolin-származékok esetében a N-en az alkilcsoportok (pl. metil-, etil-) különböző sorrendben történő beépítésével két különböző termék képződik. De abban az esetben, ha az alkilcsoportok izokinolin rendszerbe történő beépítésének sorrendjét mind a C<sub>1</sub>-en, mind a N-en variáljuk, végtermékként teljesen egyező sajátságú C<sub>1</sub>-en dialkilált kvaterner 1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolinium-jodid képződik (VII).



Fenti kísérleteinkben a C<sub>1</sub>-en, és a N-en levő alkilcsoportok kis térkitöltésűek. Ahhoz, hogy a tetrahydro-izo-kinolin-váz konformációjára és a vázrendszerben a N-atom kanfiguratív stabilitására megbízható megállapításhoz jusunk további kísérletek szükségesek. Soron következő vizsgálatainkban a váz konformációt inkább meghatározó nagy térigényű csoportok variálásával kívánjuk kiegészíteni.

### Kísérleti rész

#### 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin

Az előállítás az irodalomból ismert eljárással történik [6, 7] azzal az eltéréssel, hogy a nyers N-formil-homo-veratrilamin ciklizációját foszfor-oxid-klorid kloroformos oldatában valósítottuk meg.

54,3 g (0,3 mol) homo-veratril-amin és 36 g 84%-os hangyasav elegyét 6 órán át 170–175°-on tartjuk. A hangyasav felesleget vákuumban lepároljuk. A visszamaradó nyers formil-homo-veratril-amint (63 g) 180 ml kloroformban oldjuk, 50 ml foszfor-oxid-kloriddal elegyítjük és 2 órán keresztül vízfürdőn forrásban tartjuk. Az oldószert és a foszfor-oxid-klorid felesleget vákuumban lepároljuk. A maradék gumyszerű anyagot hűtés közben vízben oldjuk, majd

40%-os kálium-hidroxid-oldattal a bázist felszabadítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot nátrium-szulfáton történő szárítás után derítjük és bepároljuk. A nyers bázis súlya 45 g (80%). F. p. 143° (1,5–2 Hgmm). Világossárga olaj. Álláskor megszilárdul o. p. 47–49°. Pikrát o. p. 203–205°, az irodalmi értékkel [7] megegyező. Mikrohidrogénezésnél (etanolban Pd-os csontszén jelenlétében) a hidrogénfogyás 0,98 mol. A hidrogénezett termékből (6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin) készített pikrát o. p. 202–203°, az irodalmi értékkel [8] megegyező.

*Kvaterner 3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidok:* 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-metajodid (IIa) (benzolos oldatban készítve etanolból kristályosítva) o. p. 201–203°, (pikrát o. p. 170–171°); -etajodid (etanolból kristályosítva) o. p. 179–180°, -n-propiljodid (etanolból kristályosítva) o. p. 156–158°, -izo-propil-jodid (IIb) (etanolból kristályosítva) o. p. 191–193°.

*Analízis:* talált C% 46,8; H% 5,6; számított (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NI) C% 46,5; H% 5,5; -n-butyl-jodid o. p. 147–148°.

#### 6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin N-alkil származékai

Készítésük a megfelelő kvaterner dihidro-izo-kinolinium-jodidok PtO<sub>2</sub> katalizátor jelenlétében folytatott hidrogénezésével történt. A teoretikus mennyiségű hidrogén felvétele után a vizes-alkoholos oldatot bepároljuk és a visszamaradó anyagot kristályosítással tisztítjuk.

N-Metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-bázis: o. p. 83–84°, -pikrát o. p. 160–162°, (irodalmi [9] érték 159–160°), -hidrojodid o. p. 144–146°.

*Analízis:* talált C% 43,0; H% 5,5; számított (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NI) C% 42,9; H% 5,4.

N-Etil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidrojodid o. p. 169–171°, – pikrát o. p. 139–140°.

N-n-Propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidrojodid, etanolból kristályosítva o. p. 183–184°.

N-Izo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (petroléterből kristályosítva) o. p. 52–53°, -hidrojodid o. p. 214–216°.

*Analízis:* talált C% 46,5; H% 5,9; számított (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O NI) C% 46,3; H% 6,0.

N-n-Butil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin-hidrojodid o. p. 184–185°.

#### 1-Alkil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-kinolinok (IV–V)

Előállításuk a C<sub>1</sub>-en szubsztituálatlan vegyülettel teljesen analóg. Az ott adott megjegyzés e vegyületek készítésére is érvényes. Homo-veratril-amin és a megfelelő karbonsav (kb. 15% fölös mennyiségben alkalmazott) elegyét 6–7 órán keresztül 170–180°-on tartjuk. Az elegyet ezután vákuumban szárazra pároljuk. A nyert homo-veratril-amid közvetlen gyűrűzárással kellő tisztaságú terméket ad. A nyers sav-amidot háromszoros mennyiségű kloroformban oldjuk és a sav-amiddal azonos mennyiségű foszfor-oxid-kloriddal elegyítjük, majd vízfürdőn 2 órán át forraljuk. A kloroform és a foszfor-oxid-klorid fölös mennyiségét ledestilláljuk, majd a maradékot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot hűtés közben vízben oldjuk, tömény kálium-hidroxid-oldattal a dihidro-izokinolin-bázist felszabadítjuk, majd éterrel extra-

háljuk. Az éteres oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, derítés után az étert lepároljuk. Termelés 80–85%. 1-Metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin: (petroléterből kristályosítva) o. p. 105–107°. Irodalmi [7] érték 106–107°. Hidrojodidja (etanolból) o. p. 214–215°. Metojodidja (aceton, benzol oldószerben készítve) etanolból kristályosítva o. p. 176–178°, az irodalmi értékkel [10] megegyező. Etojodidja (etanolból) o. p. 169–171°. Izo-propil-jodidja (benzolban készítve) o. p. 204–206°. Az izopropilezést etanolban végezve zömmel 213–214°-on olvadó termék keletkezik, mely kristályalakban és oldékonyságban különbözik az előbbtől. Az 1-metil-3,4-dihidro-bázis-hidrojodidjával azonos termék.

1-Etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-hidroklorid (etanol+éterből) o. p. 190–192°, -hidrojodid o. p. 195–197°, -pikrát (etanolból) o. p. 195–197°, – metojodid (etanolból kristályosítva) o. p. 174–175°.

*Analízis:* talált C% 46,8; H% 5,5; számított ( $C_{14}H_{20}O_2NI$ ) C% 46,5; H% 5,5.

1-n-Propil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin: -hidro-klorid (etanol+éterből) o. p. 180–181°, -hidrojodid (etanolból) o. p. 197–199°, – pikrát o. p. 180–182°, -metojodid (etanolból kristályosítva) o. p. 172–174°.

*Analízis:* talált C% 47,8; H% 6,0; számított ( $C_{15}H_{22}O_2NI$ ) C% 48,0; H% 5,9.

#### *1-Ciáno-N-izo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (Ib)*

8 g N-izo-propil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodid 60 ml vizes oldatához 1,6 g (kb. 10% feleslegben vett) kálium-cianid 8 ml vizes oldatát adagoljuk részletekben. A kivált 1-ciáno-vegyületet szűrjük, vízzel jól ki-mossuk és szárítás után 30 ml éterből kristályosítjuk. Táblás kristályos anyag, termelés teoretikus. O. p. 96–97°.

*Analízis:* talált N% 10,5; számított ( $C_{15}H_{20}O_2N_2$ ) N% 10,76.

#### *1-Metil-N-alkil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin*

(Az 1-ciáno-vegyület Grignard-reakciója útján készítve)

1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (karnegin, IIIa): Háromszoros mennyiségű metil-magnézium-jodid 30 ml éteres oldatához 1,9 g 1-ciáno-N-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin 200 ml absz. éteres oldatát adagoljuk. Az elegyet 2 órán át kevertetjük enyhe forralás közben, majd jeges hűtés mellett a komplexet ammoniumhidroxid-oldattal bontjuk. Az éteres fázis elkülönítése után a vizes oldatot 150 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd derítés után az étert lepároljuk. Maradék 1,7 g gyengén sárgás olaj. Hidrokloridja (alkoholból kristályosítva) o. p. 210–212°. A más úton készített 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (karnegin)-hidrokloriddal o. p.-depressziót nem ad. Pikrát o. p. 210–213°, az irodalmi értékkel [11] megegyező.

1-Metil-N-izo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin (N-izo-propil-szalolidin, IIIb).

A folyamat megvalósítása a fentivel analóg. 3 g ciáno-vegyületből 2,55 g (90%) 1-metil-N-izo-propil-6,7-dimetoxi-tetrahidro-izo-kinolin képződik, melynek azonosítása hidrojodid formában történt. O. p. 203–205°.

*1,1-Dialkil-N-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin*  
(Az 1-alkil-N-metil-dihidro-izo-kinolinium-jodidok Grignard-reakciójával)

IV→VI V→VI

1-Etil-1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin.

Háromszoros mennyiségű metil-magnézium-jodid 20 ml absz. éteres oldathoz kevertetés közben 3,6 g jól megszáritott és elporított 1-etil-2-metil-3,4-dihidro-izo-kinolinium-jodidot adagolunk részletekben. A jodidsó kétfázisú elegy képződése közben elfolyósodik. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd jeges hűtés közben ammónium-klorid tartalmú ammónium-hidroxidoldattal elbontjuk és háromszor 80–80 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, derítjük és az étert ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot petroléterből kristályosítjuk. O. p. 64–65°, 2,5 g. Pikrátja (etanolból) o. p. 173–174°. (Irodalmi értékek [12] bázis o. p. 57°, pikrát o. p. 169°.)

A C<sub>1</sub>-en és a N-en más alkilcsoportokat tartalmazó tetrahidro-izo-kinolin-származékok készítése a fentiekkel teljesen analóg. Az így kapott vegyületek termelési adatait és fizikai állandóit lásd a táblázatban.

Köszönetet mondunk a Szegedi József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszék analitikai-laboratóriuma dolgozóinak, Dr. Lakosné Láng Kornélia és Bartókné Bozóki Gizelának az analízisek elvégzéséért.

**Összefoglalás**

Megvalósítottuk több kvaterner dihidro-izo-kinolinium-só és tetrahidro-izo-kinolin-pszeudocianid GRIGNARD-reakcióját. Adatokat nyertünk ezen vegyületek a C<sub>1</sub>-en két különböző sorrendben történő GRIGNARD-reakciójánál a geminális dialkilált termékek képződésének arányára vonatkozóan. Megállapítottuk, hogy bizonyos esetekben a N-en és C<sub>1</sub>-en történő fordított alkilezéssel ugyanazon termékek képződnek.

**IRODALOM**

- [1] FREUND, M.: Ber. 36, 4257 (1903).
- [2] FREUND, M.; REITZ, H. H.: Ber. 39, 2219 (1906).
- [3] FREUND, M.; LEDERER, K.: Ber. 44, 2353 (1911).
- [4] FREUND, M.: Ber. 33, 380 (1900).
- [5] PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 95, 1266 (1909).
- [6] PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 95, 1610 (1909).
- [7] SPÄTH, E.; POLGÁR, N.: Monatshefte 51, 196 (1929).
- [8] FORSYTH, R.; KELLY, CH. I.; PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 127, 1666 (1925).
- [9] PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 95, 1272 (1909).
- [10] SPÄTH, E.: Ber. 62, 1022 (1929).
- [11] SPÄTH, E.: Ber. 62, 2243 (1929).
- [12] WIESER, K.; VALENTA, Z.; MANSON, A. J.; STONNER, F. W.: J. Amer. Chem. Soc. 77, 675 (1955).

**ДАННЫЕ К РЕАКЦИЯМ-ГРИГНАРДА 1-ЦИАН-1, 2, 3, 4,-ТЕТРАГИДРО  
И КВАТЕРНЕР 3,4-ДИГИДРО-ИЗОКИНОЛИНИУМ СОЛЕЙ**

К. Коцка и Ё. Кобор

Осуществили реакции-Григнарда нескольких квантернер диhidро-изокинолиниум солей и tetrahidro-izo-kieolin-pszeudocianid. Получили данные для процента образования геминальных диалкилированных продуктов при реакциях Григнарда, совершенных на C<sub>1</sub> в двух различных порядках. Авторы установили, что в некоторых случаях с обратным алкилированием на N и C<sub>1</sub> получаются те же продукты.

BEITRÄGE ZU DEN GRIGNARD-REAKTIONEN DER 1-CYAN-1,2,3,4-TETRA-  
HYDRO- UND QUATERNÄREN 3,4-DIHYDRO-ISOCHINOLINIUMSALZE

Von

K. KOCZKA und J. KÓBOR

Es wurde die GRIGNARD-Reaktion mehrerer quaternärer Dihydro-isochinoliniumsälze und des Tetrahydro-isochinolin-pseudocyanids verwirklicht und dabei Daten über die bei der am C<sub>1</sub>-Atom dieser Verbindungen in zwei verschiedenen Reihenfolgen ablaufenden GRIGNARD-Reaktion erfolgende Bildung der geminalen dialkylierten Produkte und ihres Verhältnisses erhalten. Es konnte festgestellt werden, dass in gewissen Fällen die umgekehrte Alkylisierung am N- und C<sub>1</sub>-Atom zur Entstehung der gleichen Produkte führt.